

Abstract of D2

Eight formulations of ibuprofen pills were developed with sodium carboxymethylstarch, sodium carboxymethylcellulose, L hydroxypropylcellulose, tween 80, aerosil, PEG 1500 and PEG 6000, using melt drop method. The dissolution profile of the ibuprofen pills in vitro was investigated. The results showed that the ibuprofen pills containing 20% sodium carboxymethylstarch had the highest dissolution rate. The cumulative dissolution percentage in 10 min was 99.4%, which was two times higher than that of the reference tablets ($P<0.01$).

滴丸制备理论的综述

曾德忠

滴丸是一种很有发展前途的新剂型^[1]。现将其生产过程中涉及到的药剂学的有关理论:熔融、丸重、成形及冷凝等分别加以综述,以供发展和进一步研究这一剂型时参考。

熔 融

自六十年代发现药物与基质熔融形成固体分散可提高其疗效后,有关方面的研究报道日益增多。倍效灰黄霉素滴丸就是应用这方面的理论与处方进行生产的^[2]。一种药物与一种基质相熔融时,所形成的不同状态图,在双组份系统的相律学中已有30种^[3],现重点介绍三类常见的药品状态图如下,它们都是受热熔化时能以任何比例相互溶解的条件下形成的。

一、生成低共熔物

这类状态图冷凝成固体时,药物与基质都以微细的晶粒混合物析出,不能或很少形成固态溶液。如氯霉素与尿素的组成与温度的状态图(图1)^[4],液体的凝固点会因其它物质的溶入而降低。当在熔融的尿素内加入氯霉素时,其凝固点F随加入量的多少沿曲线FC下降。GC为氯霉素中加入尿素后的凝固点下降曲线。其交点C的凝固温度,比两者的凝固点都低,称为低共熔点。如图所示,在FCG以上的温度都成溶液,在低共熔点水平线HI以下的温度都成为固体尿素与固体氯霉素的混合物。当温度在FH C内时固体尿素与溶液共存,而在GIC内时固体氯霉素与溶液共存。

冷却组成在低共熔点C左边的溶液D,当温度到达曲线FC上的E时尿素便会结晶出来。E点与溶液原有的组成相同,继续冷却时便有更多的尿素结晶析出,而溶液的组成便沿曲线向C点改变,当达到C点后,氯霉素也开始

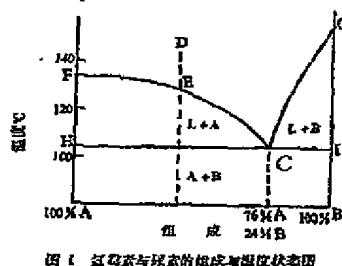


图1 氯霉素与尿素的组成与温度状态图
A—尿素晶体 B—氯霉素晶体 L—溶液

始结晶并析出来,再继续冷却时两种药物便按低共熔点组成,即形成尿素24%与氯霉素76%的结晶混合物。这种变化过程也是滴丸制备时液滴冷凝时的组成变化情况。反之,将组成为D的固体混合物加热时,也相当于滴丸制备时的加热熔化过程。在温度到达低共熔点H时,尿素与氯霉素则分别按24%与76%的比例熔化成溶液,在氯霉素熔完后,温度与组成沿CF上升,固体尿素不断熔化成溶液,到达E点时全部固体尿素熔化完成组成为D的溶液,再继续升温时其组成不变。

在冷凝组成为低共熔物的溶液时,两种结晶是同时生成,并具有紧密的结构,其晶粒很细,外表也很光亮^[5]。

二、生成化合物

有的药物与基质在熔化后除冷凝成原固体外,尚有新的化合物生成,如水杨酸与尿素。其组成与温度状态图如图2^[6]。这两种药物在熔化后所生成的化合物C的熔点为160°C,并经X射线衍射证实其存在。这图可视为由化合物与尿素生成的低共熔物曲线ADC,同化合物与水杨酸的曲线CFB联合组成,而有两个低共

06/30/2010 10:38 本複製物は、特許庁が著作権法第4.2条第2項第1号の規定により複製したものです。

熔点D与F。熔融体的冷却过程与固体混合物的加热熔化过程与低共熔物同。这一新化合物的熔点在两个低共熔点间是最高值，并高于药物与基质的熔点，但有的可在药物与基质两者之间，或比两者都低。罂粟碱与琥珀酸，盐酸小檗碱与氨基碘胺等在熔融时也有化合物生成^[7,8]。生成的化合物有时不只一个。生成的化合物不稳定时的状态图可查阅文献^[9]，这里从略。

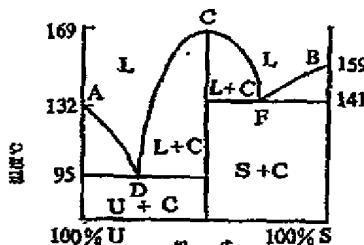


图 2 水与尿素的组成与温度状态图
U—尿素晶体 C—化合物晶体 S—水
杨酸晶体 L—溶液

熔化中生成的化合物多是不稳定的，在图中随温度、组成的变化而分解为原来的组成^[10]。这种组分间生成的分子化合物在药剂学上也常见，多能在体内经解离、生物转化，或代谢成原来的药物而不降低疗效^[10]，必要时可通过体外或动物实验来证实。

三、生成有限固态溶液的低共熔物

此类固态溶液的低共熔物状态图所示的固态，包含有药物溶于基质的固态溶液，与基质溶入药物的固态溶液。如碘胺噻唑与尿素的组成与温度状态图见图 3^[11]。尿素溶入碘胺噻唑的固态溶液的饱和浓度为 8%，即 F 固态溶液。碘胺噻唑溶入尿素的固态溶液的饱和浓度为 10%，即 G 固态溶液。所得出的冷凝物就是这两种固态溶液所组成。A D、B E 是熔点曲线，A C、C B 是凝固点曲线，C 是低共熔点。其组成是尿素 48%，碘胺噻唑 52%，即 F 固态

溶液 51%，G 固态溶液 49%。溶液的冷却结晶过程，加热的熔化过程与生成低共熔物的相似，而以固态溶液 F 与 G 代替药物与基质。

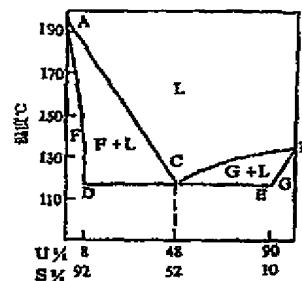


图 3 碘胺噻唑与尿素的组成与温度状态图
S—碘胺噻唑 U—尿素 L—溶液

碘胺噻唑难溶于水，在 G 固态溶液中含 10%，是以分子状态分布于水溶性基质尿素中，其溶解度增大 700 倍以上^[12]。F 固态溶液的碘胺噻唑占 92%，在 8% 的尿素溶解后会增快水对邻近的碘胺噻唑的溶解，其溶解速度应增快。由 F 与 G 固态溶液所组成的低共熔物的溶解速度为单纯碘胺噻唑的 12 倍。

以上所介绍的是只用一种药物与一种基质所组成的双组份系统所形成的状态图，而药物的双组份的状态图还有其它类型，如倍他米松与聚乙二醇-6000，在药物为 3% 以下是固态溶液，4~30% 是低共熔物的晶体，30~70% 是无定形，70% 以上是玻璃体^[13]。三组份的组成与温度状态图更复杂一些，如乙酰水杨酸、退热痛与尿素等^[14]，就不介绍了。

这三个图虽是研究固体分散绘制的，然而将其熔融液滴于作为冷凝液的液体石蜡中时，仍能形成滴丸，不过这不是生产上的较好处方，因它们都用尿素为基质，尿素在较长时间内与较高温度下易受热分解而影响滴丸质量。滴丸的熔化温度能由药物和基质组成来调整，它可高于药物与基质的熔点，亦可低于两者，还可在两者之间（如图 2）。由此看来，滴丸制备的

熔融理論仍属于上述的范畴。

丸 重

制作滴丸时药液由管口自然滴出，液滴的重量即是丸重。丸重与滴管的口径和药液的表面张力有关。计算滴丸的重量可用下式：

$$\text{理论丸重} = 2\pi r \gamma \quad (1)$$

r 是滴出口半径， γ 是药液的表面张力

实际丸重比理论量轻。这可由液滴的形成过程（图4）^[15]看出，图中2液滴开始逐渐形成于颈部，随后愈来愈长，到5时管口下面所支持的重量是(1)式的理论丸重，在6时掉下的部分才是实际丸重，在6时管口处还余下约40%的量未滴下，滴下的部分约为理论丸重的60%。



图4 滴丸的形成过程

式(1)，r小时丸重小，大时丸重大，但过大时药液不能充满管口，反而造成丸重差异。药液粘滞度大的能充满较大的管口，而滴的温度低时也会使粘滞度大，这有利于选用较大的滴出口以增大丸重；一般丸重都在70mg以下。

表面张力随着温度的上升几乎是直线的下降，当温度高时式(1) γ 减少，丸重也减小；温度低时 γ 增大，丸重也增大，因而操作中要保持恒温。

式(1)中的 $2\pi r \gamma$ 是圆周长，在多头滴丸机上各滴出口的边沿缺损及半径等的差异都会影响其长度，造成丸重的差异。滴出口管壁过厚时，初滴出的部分药液未湿润到滴出口外壁，丸重轻，逐渐湿润到外壁时，圆周也逐渐增长，丸重也逐渐变重，并增加重量差异，所以管壁宜薄。

滴出口与冷凝液面的距离过大时，液滴会

被跌散而产生细粒，因此二者距离不宜超过5cm。

滴出口没在冷凝液中滴时，式(1)的理论丸重中尚要增加因产生浮力的同体积的冷凝液的重量，同时药液对空气的表面张力改为对冷凝液的界面张力。有些滴丸改为浸入冷凝液中滴时可增加丸重，如芸香油滴丸^[11]，血防846与氯化油、玉米油作基质的滴丸，以水为冷凝液时，前者丸重可达0.22g以上，后者丸重约可达1g。但有的反会使丸重变轻，这是由于界面张力减少的原因。

成 丸

一、成形

选出与熔融药液不相混的冷凝液后，在滴制时能否成形，在于形成液滴的内聚力能否大于药液与冷凝液间的粘附力，这两者的差就是成形力。当成形力为正值时滴丸才能成形。药液的内聚力 W_c 是分离药液成两部分所需的功，所以为药液表面张力 γ_A 的2倍。药液与冷凝液间的粘附力 W_a ，为分离此两种液体所需的功，即药液表面张力 γ_A 与冷凝液表面张力 γ_B 的和，再减去所消失的药液与冷凝液的界面张力 γ_{AB} 。

即：

$$\text{成形力} = W_c - W_a = 2\gamma_A - (\gamma_A + \gamma_B - \gamma_{AB}) = \gamma_A + \gamma_{AB} - \gamma_B \quad (2)$$

这种成形力也是界面化学的“铺展系数”^[16]，不过是相反的负值。

由式(2)就可计算出液滴是否能在冷凝液中成形。如将癸烷、甲苯、油酸分别滴于水中时，由查出的表面张力、界面张力代入式(2)后得：

癸烷的成形力=

$$23.9 + 52.3 - 72.8 = 3.4 \text{ 能成形}$$

甲苯的成形力=

$$28.0 + 36.1 - 72.8 = -8.7 \text{ 不能成形}$$

油酸的成形力=

$$32.5 + 15.6 - 72.8 = -24.7 \text{ 不能成形}$$

物质的表面张力、界面张力不是固定不变

的，可用界面活性剂调节其HLB值，从而使成形力由负值转变为正值，达到能成形。如由以上计算的结果，甲苯不能成形，经过简单的调节试验就可解决。方法是在小的培养皿中盛入各种HLB值的水溶液（用不同比例的吐温-80与司盘-20混合而得），各加入0.5ml的甲苯以观察其成形的情况，见图5^[17]。HLB值是16时完全不能成形，逐渐下降时，成形也随之好转，在约为9时成形良好。式(2)在实际应用于滴丸时所需的表面张力、界面张力往往查不到，去测这些数据，还不如作以上实验方便些。

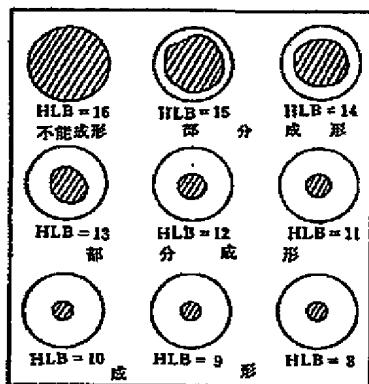


图5 甲苯在不同HLB水溶液中的成形情况

二、圆整度

液滴在冷凝液中由于界面张力的作用，使两液间的界面缩小，球形具有最小的界面。其圆整度受以下因素的影响。

1. 液滴在冷凝液中移动的速度：液滴在冷凝液中的下降（或上升），是受重（或浮）力的影响的。这种力作用于液滴使之不能成正球形而带扁形，移动速度愈快，受的力愈大，就愈扁。液滴与冷凝液的比重相差大，冷凝液的粘滞度小都能增加移动速度。速度的调整可使滴丸从球形到扁平的片形。如用液体石蜡作冷凝

液，而需要制扁形滴丸时，可加入适量的高沸点石油醚或煤油来降低其粘滞度与比重，也可采用在液滴未凝固前适当提高上部冷凝液温度的方法，来降低其粘滞度与比重。

2. 上部冷凝液的温度：滴出的液滴经空气到达冷凝液面时被碰成扁块状，并带着空气进入冷凝液，在下降的同时逐渐收缩成丸并逸出所带入的气泡。液滴冷凝得快的品种在未完成收缩成丸前就凝固了，致不圆整；气泡尚未逸出致产生空洞；在逸出气泡时带出的小量药液尚未缩回致带有尾巴。这就需要使冷凝液上部具有适当的温度，使有充分收缩与释放气泡的机会；温度宜在40℃左右，过高会增加冷凝液对液滴的溶解分散使成形不好。

3. 液滴的大小：液滴的大小不同，所产生单位重量面积也不同。一般说，单位重量所产生的面积是小丸大于大丸。面积大的收缩成球体的力量强，因而小丸的圆整度比大丸好，所以用唧筒式定量泵制出的大滴丸的形态较差。

此外，处方或冷凝液选择不当，也会使液滴在冷凝液中有部分溶混，而影响滴丸的圆整度^[18]。

冷凝

在试制滴丸时，有时会发现滴丸落入冷凝液后所形成的是透明粘块、软丸，或是透明、坚硬的美观滴丸。当把这种滴丸放置空气中时会逐渐发软、吸潮、粘结。所以会出现这种情况是由于药物、基质在骤冷时形成玻璃体的特性造成的。这种滴丸的结构经X射线衍射等证实，其结合的化学键的长短、强度是不一致的，所以在加热时能逐渐软化，不像晶体那样有明显的熔点。玻璃体是不稳定的，放置后会析出结晶变成不透明。如能形成玻璃体的枸橼酸，其熔融液冷后成为具有高粘滞性的液体，能拉成丝或掉成薄片。而在37℃密闭和不受潮的条件下放数天后，则变成硬、脆的透明玻璃体。在同样条件下，再经放数月后就成为不透明的结晶体^[19]。以枸橼酸为基质含20%灰黄霉素，10%苯巴比妥，或10%环己烯巴比妥等的滴丸都是

玻璃体。此外咳必清、氯碘丙脲及含有蔗糖、葡萄糖等的滴丸也能形成玻璃体。难溶性药物的玻璃体也属固体分散，能提高生物利用度。但用以制备滴丸除有上述的成形时的不利因素外，成品在贮存中也往往易析出结晶^[19, 20]，而降低生物利用度。为避免此种情况的发生，可用以下方法来克服：

1. 在处方组成中加入其它物质，如氯碘丙脲的熔融液，冷凝后在防潮、密封下室温存放1个月后，仍是有粘性的玻璃体^[21]；当加入不能形成玻璃体的尿素达20~30%时，在2周后即可转变成不透明；若尿素加入量增加到40%时，在2小时内转变为不透明；若尿素加入量增加到50%时虽当时就可成不透明状，但在数周内仍有粘性，说明尚未完全结晶；当尿素加入量增加到70%时，当时就可研成细粉，说明已全部结晶。水溶性基质木糖醇的玻璃体变硬速度，也是随加入的对氨基苯甲酸酯类（如苯佐卡因等）量的增多而加快^[22]。又如咳必清的玻璃体可加入17%的硬脂酸来克服，使能形成滴丸。但也有不规则的，如用能形成玻璃体的柠檬酸作基质时，加入1%的扑痛酯能在冷凝后15分钟内使其透明性消失^[23]，但增加到3%时，反而在6个月后仍为玻璃体。据实验分析，认为这是由于过多的增大了熔融液的粘滞度，妨碍了结晶的生成。

2. 玻璃体是过饱和状态，其形成也受外界环境的影响，在改变冷凝液种类或使用混合冷凝液时，有时也可使之破坏。由于玻璃体是处于不稳定状态，若滴丸间不粘结时可在防潮的条件下提高贮存温度，以加速其转变为不透明状。

有的滴丸不能冷凝是由于低共熔的温度过低，可用前述的调整组成的方法使之解决。如氯霉素耳丸用聚乙二醇-6000为基质，在含量为40%以上时，冷凝不好滴丸相互粘结，若含量在35%以下时就不粘结。

参考文献

- [1] 陈鹤良：医学通报 14(10):433, 1979
- [2] 西南制药三厂：医药工业(3):10, 1975
- [3] Chou WL et al.: *J Pharm Sci* 60:1286, 1971
- [4] Chou WL, *Ibid* 60:1406, 1971
- [5] 原诗译：相体及其应用，第9版，上册，105, 43, 110页，中国工业出版社，1961
- [6] Collett JH et al., *J Pharm Pharmacol* 28:305, 1976
- [7] Gindly EL, *C A* 87:73317x, 1977
- [8] Seiguchi K, *Chem Pharm Bull* 11:3106, 1963
- [9] 刘深山：医学通报 14(31):122, 1979
- [10] Lachman L et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* ed 2, p29, Henry Kimpton Publisher, 1976
- [11] Seiguchi K et al., *Chem Pharm Bull* 9:866, 1961
- [12] Chou WL et al., *J Pharm Sci* 60:1335, 1971
- [13] Hargreaves BJ et al., *J Pharm Pharmacol* 31 Suppl: 47, 1979
- [14] Beane E, *J Pharm Sci* 67:119, 1978
- [15] Adamson AW, *Physical Chemistry of Surface* ed 3, p19, John Wiley & Sons, 1975
- [16] Remington's *Pharmaceutical Sciences* ed 14, p305, Mack Publishing Company, 1970
- [17] 北京大学化学系物理化学教研室：颗粒物理学与实践（修订本），228页，科学出版社，1978
- [18] 西南制药三厂等：血防846（六氯对二甲苯）滴丸的研究，内部资料，1978
- [19] Timbo RJ et al., *J Pharm Sci* 60:601, 1979
- [20] Ford JL et al., *J Pharm Pharmacol* 29:209, 1977
- [21] Summers et al., *J Pharm Sci* 65:163, 1976
- [22] Sirelman I et al., *Ibid* 68:791, 1979
- [23] Summers MP et al., *Ibid* 65:825, 1977

《上海市药品标准1980年版》出版

根据国务院整顿中西药品品种的规定，上海市卫生局组织市药品检验所对现有2300余种上海市生产的药品的标准进行了整顿清理，在有关生产、供应、使用部门的协助下，讨论淘汰了一批陈旧品种，编印出版《上海市药品标准1980年版》。

本版共收载上海市卫生局重新审定认可批准生产的药品标准1214种，对其内容进行了充实整理。收录的品种都是疗效较好、目前正在生产使用的药品，可供药品生产、科研、供应、使用、教学等单位作为法定检验的依据。已经批准的上海市药品标准，凡没有收入本版标准的，均予以废止。

本版分上下两册，将由上海科学技术出版社出版，新华书店发行供应。上册收载709种，已于今年三月底出版。下册收载505种，预计在今年年底出版发行。

【袁述权 孔荣华】